AMEA-nın Xəbərləri (biologiya və tibb elmləri), cild 73, №3, səh. 70-74 (2018)

Diabetik qlomerulopatiyaların erkən aşkarlanmasında FABP-ın diaqnostik əhəmiyyətinin qiymətləndirilməsi

N.F. Lətifova, A.M. Əfəndiyev

Azərbaycan Tibb Universitetinin Bioloji kimya kafedrası, Mərdanov qardaşları küçəsi, 98, Bakı AZ1078, Azərbaycan

İşin əsas məqsədi diabetik qlomerulopatiyalı (DQ) xəstələrdə L-FABP-ın diaqnotik rolunun müqayisəli tədqiqi olmuşdur. Böyrək zədələnmələrinin ağırlıq dərəcəsindən asılı olaraq 3 qrup ayırd edilmişdir: böyrək ağırlaşmaları olmayan 28 nəfər 2 tip şəkərli diabet (ŞD) xəstəsi, DQ-nin ilkin mərhələsində olan 21 xəstə və xroniki böyrək çatışmazlığının (XBÇ) terminal mərhələsində olan 24 nəfər 2 tip ŞD xəstəsi. Bütün xəstələrdə qan zərdabında kreatininin, sidik cövhərinin, sistatin C-nin və L-FABP-ın səviyyələri təyin edilmişdir. DQ-lı və XBÇ-nin terminal mərhələsində olan xəstələrdə gedişatın ağırlığından asılı olaraq nəzarət göstəricilıərinə malik xəstələrlə müqayisədə kreatininin, sidik cövhərinin, sistatin C-nin və L-FABP-ın etibarlı şəkildə artması müəyyən edilmişdir. Həmçinin kreatinin və L-FABP-ın miqdarları arasında müsbət korrelyasiya aşkar edilmişdir. Beləliklə, L-FABP-ın təyini DQ-nin erkən diaqnostikası və skrininqində istifadə oluna bilər.

Açar sözlər: *Diabet, qlomerulopatiya, kreatinin, sidik cövhəri, sistatin C, zülal birləşdirən yağ turşuları (L-FABP)*

GİRİŞ

Diabet mənşəli qlomerulopatiyalar uzun müddət davam edən şəkərli diabetin (ŞD) ən çox rast gəlinən və mənfi proqnoza malik olan klinik fəsadlarından biri olub, ciddi metobolik və fizioloji pozulmalarla səciyyələnir. Dünya əhalisinin 1 mln. nəfəri arasında 650-800 nəfərinin payına, Azərbaycanda isə 350-400 nəfərin payına diabet mənşəli qlomerulopatiya xəstəliyi düşür. ŞD xəstələrinin sayının sürətlə artması, xəstəliyin diaqnozunun geçikməsi və müasir müalicə üsullarının təkmilləşdirilməsi sayəsində diabet xəstələrinin ömür müddətinin uzanması diabet mənşəli qlomerulopatiya xəstəliyinə tutulanların sayının artmasının əsas səbəbləri hesab edilir (Əfəndiyev və b., 2013; Балаболкин и др., 1999; Алексеев и др., 2014).

Diabet mənşəli qlomerulopatiyalar erkən aşkarlanmadıqda və düzgün müalicə olunmadıqda proqresivləşərək xroniki böyrək çatışmazlıgına (XBÇ) gətirib çıxara bilər. Müəyyən edilib ki, ŞD xəstələrinin 20%-də böyrək çatışmazlıgı nəticəsində böyrəklər tam fəaliyyətdən qalır və xəstələr böyrək köçürülməsinə və ya hemodializə məruz qalır.

Bu baxımdan ŞD xəstətələri arasında diabet mənşəli qlomerulopatiyaların və onun uzaq kliniki agırlaşması olan XBÇ-nin profilaktikası, erkən diaqnostikası və müalicəsi aktual olaraq qalır. ŞD xəstələrində DN-ın erkən mərhələrini aşkar edən və onun proqressivləşmə sürətini müəyyən edən yeni və daha həssas biokimyəvi testlərin araşdırılması və praktikaya tətbiqi xəstəliyi vaxtında aşkar etməyə və yeni effektiv müalicə üsullarının hazırlanmasına imkan verə bilər (Майдонник и Буренко, 2011; Алексеев и др., 2014).

Diabetik qlomerulopatiya (DQ) termini altında böyrək toxumasının müxtəlif tip morfoloji dəyi-şiklikləri nəzərdə tutulur, belə ki, bu dəyişikliklər əsasən böyrək yumaqcıqlarını, interstisiya və kapilyarlarını əhatə edir. DQ-lar zamanı yumaqcıqların birləşdirici toxuma ilə əvəzlənməsi və kanalciqların atrofiyası, fəaliyyətdə olan nefronların tədricən məhvi (sayının 10%-ə qədər azalması) və böyrək parenximasının sklerozu XBÇ-nin inkişafına səbəb olur (Балаболкин и др., 1999).

II tip ŞD xəstələrində böyrək zədələnmələri və onun proqresivləşmə sürətini müəyyən edən amillər diabetologiyanın ən az öyrənilmiş sahələrindən biri olaraq qalır. Böyrəklərin funksiyalarının qiymətləndirilməsində müxtəlif biokimyəvi parametrlərdən istifadə edilir: insulin klirensi, YFS, endogen kreatinin klirensi (Reberq sınağı), qan serumunda kreaitinin və sidik cövhərinin təyini. Lakin sadalanan bu üsullar, ənənəvi olub, zəif həsssalığı və az informativliyi, eləcə də, bəzi texniki və maddi çətinlikləri ilə xarakterizə olunur. Müəyyən edilmişdir ki, kreatinin qatılığı nisbi sabit olub, yaş, cins, etnik mənsubiyyətdən, əzələ kütləsindən və qəbul edilən zülali qidadan birbaşa asılıdır. Yumaqcıqlarda filtrasiya sürətinin azalması zamanı kreatinin sekresiyası kompensator olaraq artma bilər. Sidik cövhərinin səviyyəsi isə orqanizmdə amin turşularının çatışmazlığı nəticəsində azala bilər (Майдонник и Буренко, 2011; Алексеев и др., 2014).

Son zamanlar aparılmış tədqiqat işlərinin nəticələri göstərir ki, ŞD xəstələrində yumaqcıq filtrasiya sürətinin hesablanmasında kreatinlə yanaşı sistatin C maddəsinin endogen biomarker kimi istifadəsi böyük praktik əhəmiyyət kəsb edə bilər. Onun qatılıgı yaş, cins və əzələ kütəsindən çox cüzi asılı olub, kreatininə nisbətən böyrək disfunksiyasını daha erkən aşkar etməyə imkan verir (Əfəndiyev və b., 2013; Вельков, 2011; Contiet al., 2006).

Böyrək zədlənmələrinin aşkar edilməsində L-FABP-ın (piy turşularını birləşdirən protein) təyini də mühüm diaqnostik əhəmiyyt kəsb edir, belə ki, yumaqcıq filtrasiya sürətinin dəyişməsi ilə asossasiya təşkil edən yeganə tubulyar markerdir. Böyrək zədələnmələri zamanı qan serumunda L-FABP-ın qatılığı 24 saat ərzində artır və bu da onun həssas marker olduğunu göstərir. L-FABP-ın əsas hissəsi qaraciyərdə toplanır və qaraciyər zülallarının 5%-ni təşkil edir, yumaqcıqlardan filtrasiya edilir, lakin çox cüzi bir hissəsi tez bir zamanda proksimal kanalcıqlarda reabsorbsiya edilir (Kamijo-Ikemon et al., 2013). Bu baxımdan DQ və diabet mənşəli XBÇ xəstələrində böyrəklərin funksional fəzliyyətinin qiymətləndirilməsində mühüm biokimyəvi marker hesab edilə bilər.

Tədqiqat işinin məqsədi diabet mənşəli qlomerulopatiyalı xəstələrin qan serumunda L-FABP-ın qatılığının diaqnostik əhəmiyyətinin öyrənilməsidir.

MATERİAL VƏ METODLAR

Tədqiqata Azərbaycan Tibb Universitetinin Klinik Biokimya laboratoriyasına müraciət etmiş 73 nəfər II tip ŞD diaqnozlu və 17 nəfər praktiki sağlam şəxslərin materialları daxildir. Tədqiqata cəlb edilmiş şəxslər 3 əsas qrupa bölünmüşdür: I qupa 28 nəfər qlomerulopatiya ilə agırlaşmayan, xəstəlik müddəti 2-3 il davam edən II tip SD diaqnozlu xəstə, II qrupa (“konservativ” qrup) konservativ müalicə olan qlomerulopatiya ilə agırlaşan 21 nəfər ŞD diaqnozlu xəstə, III qrupa isə periodik hemodializ müalicəsi olan (“terminal” qrup) 24 nəfər diabetik mənşəli XBÇ olan xəstələr daxil edilmişdir.

Qlükozanın qatılıgı fermentativ qlükooksidaz metodu əsasında müəyyən edilmişdir. Qlikozilləşmiş hemoqlobinin (HbA_{1c}) miqdarı erirositlərdə tiobarbitur turşusunun əmələ gətirdiyi rəngli reaksiyanın kolorimetrik üsulla təyininə əsaslanır.

Qan serumunda kreatinin, sidik cövhərinin miqdarı “Lachema” (Almaniya) reaktiv dəstinin köməyi ilə spektrofotometrik üsulla təyin edilmişdir. Sistalin C-nin və L-FABP-ın qatılığı Rusiyanın “Vector Best” firmasına məxsus reaktiv dəstinin köməyi ilə immunoferment analiz metodu ilə analiz edilmişdir.

Alınmış nəticələr riyazi olaraq parametrik t-Student meyarından istifadə edilməklə statistik işlənmişdir. Qruplar arasındakı müqayisə “Uilkoko- kson-Manna-Uitni” qeyri-parametrik kriterinin köməyi ilə aparılmışdır, statistik analizin nəticələri p<005 qiymətində etibarlı hesab edilmişdir. Öyrənilən göstəricilər arasında qarşılıqlı əlaqə “Spirmen” korrelyasiya analizi əsasında öyrənilmişdir.

NƏTİCƏLƏR VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

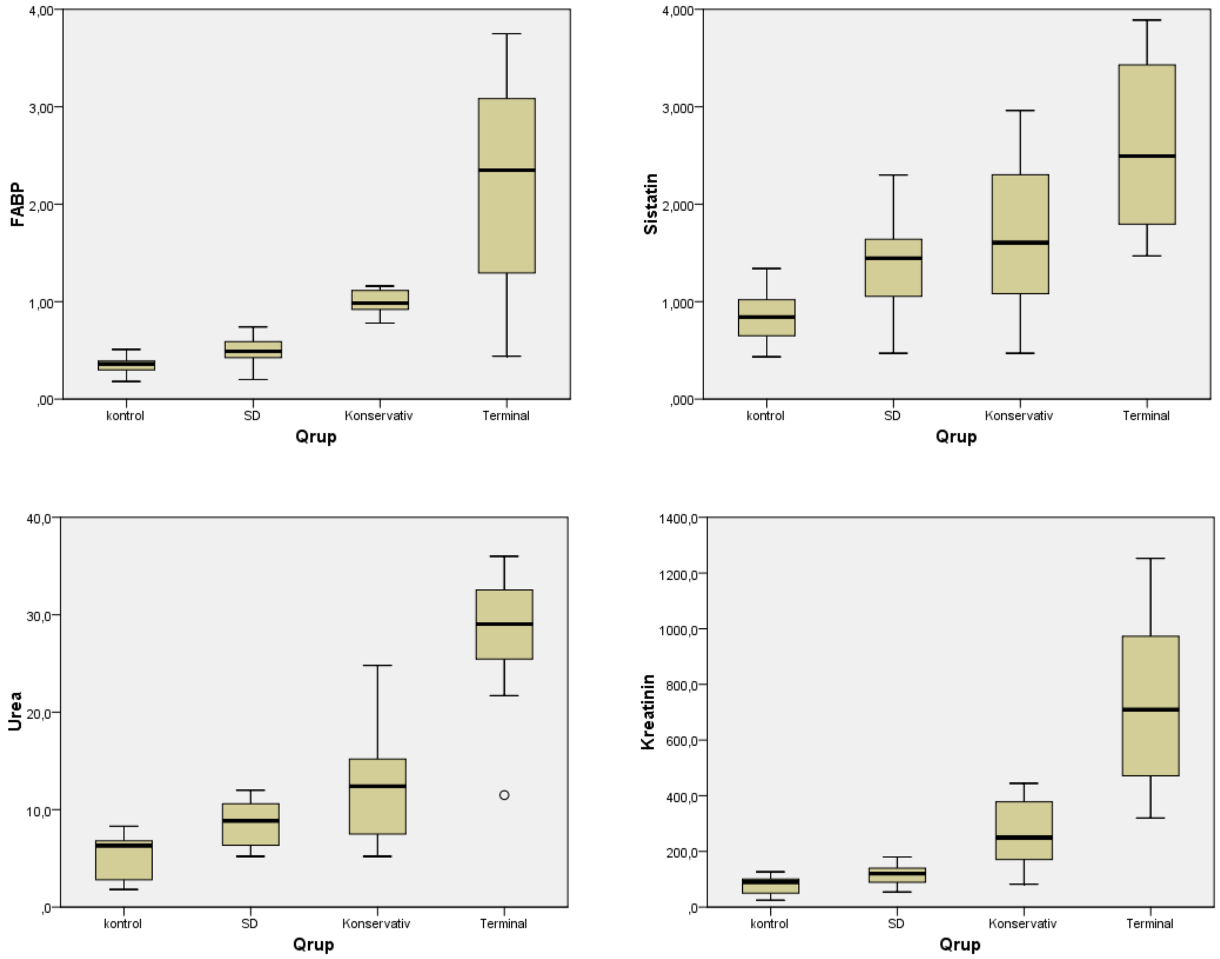
Aparılmış tədqiqat işində qlukoza və HbA1c-nın qatılığı I qrupda müvafiq olaraq 1,8 ($p<0,001$) və 1,9 dəfə ($p<0,001$), konservativ qrupda 2,2 ($p<0.001$) və 2,3 dəfə ($p<0,001$), terminal qrupda isə 2,4 ($p<0,001$) və 2,7 dəfə ($p<0,001$) kontrolla müqayisədə artır (cədvəl 1).

Qan serumunda kreatinin, sidik cövhəri, sistatin C və L-FABP-ın qatılığı müəyyən edilmiş və nəticələr müqayisəli və korrelyasion analiz edilmişdir. Alınmış nəticələr göstərir ki, diabetik qlomerulopatiya və XBÇ ilə agırlaşmış ŞD xəstələrinin qan serumunda kreatinin, sidik cövhərinin və sistatin C-nin qatılığı statistik əhəmiyyətli dərəcədə artır. Bu artım kontrol qrupun göstəriciləri ilə müqayisədə I qrupda kreatinin və sidik cövhərinin qatılğına görə, müvafiq olaraq, 49,9% (117,8±7,0 mkmol/l; kontrol - 78,6±8,5 mkmol/l; $p<0,01$) və 60,9% (8,6±0,4 mmol/l; kontrol - 5,3±0,5 mmol/l; $p<0,001$); II qrupda 3,4 (267,6±26,1 mkmol/l; $p<0,001$) və 2,5 dəfə (13,4±1,3 mmol/l; $p<0,001$); III qrupda isə 9,2 (723,9±58,1 mkmol/l; $p<0,001$) və 5,3 dəfə (28,3±1,1 mkmol/l; $p<0,001$) təşkil edir (şəkil 1).

Cədvəl 1. Şəkərli diabet xəstələrinin qanında hiperqlikemiyanın göstəriciləri, (M±m)

Göstəricilər	Qruplar			
	Kontrol n=17	**Diabetik qlomerulopatiya ilə ağırlaşmamış şəkərli diabet n=28**	**Diabetik qlomerulopatiya ilə ağırlaşmış şəkərli diabet (konservativ qrup) n=21**	**XBÇ ilə ağırlaşmış şəkərli diabet (terminal qrup) n=24**
Qlükoza, mmoll/l	4,7±0.1 (3,8-5.3)	8,6±0,3*** (6,1-10,9)	10,3±0,6*** (6,5-15,5)	11,3±0,6*** (7,2-17,8)
HbA_1c, %	4,9=0,2 (3,9-5.8)	9,3±0,3*** (7-13,5)	11,5±0,6*** (6,7-16,4)	13,6±0,7*** (8,3-19,1)

Qeyd: *** - $p<0,001$,** - $p<0,01$,* - $p<0,05$ kontrol qrupla müqayisədə



Şək. 1. Şəkərli diabet xəstələrinin qan serumunda kreatinin, sidik cövhəri, sistatin C və L-FABP-ın qatılığı.

Sistatin C isə kreatinindən fərqli olaraq böyrəklərin sekretor funksiyalarının qiymələndirilməsində daha spesifik və dəqiq diaqnostik meyar hesab olunur. Sistatin C – sistein proteinazaların inhibitorlar ailəsinə aid olub, bir çox nüvəli hüceyrələrdə sabit sürətlə sintez olunub, qan dövranına daxil olur. Sistatin C kiçik molekul kütləsi hesabına yumaqcıq membranlarından sərbəst şəkildə keçir, proksimal kanalcıqlarda tam metabolizmə uğrayır və son sidiklə sekresiya olunur. Bu peptid sistein proteinazalarını inhibiləşdirərək hüceyrəxarici matriksi dağılmaqdan qoruyur. Renal patologiyalar zamanı sistatin C-nin böyrəkdaxili filtrasiyası zəifləyir və qan plazmasında onun qatılığı artmağa başlayır (Əfəndiyev və b., 2013; Вельков, 2011; Contiet al., 2006).

Kontrol qrupunda sistatin C-nin qatılığı 0,856±0,062 mq/l təşkil edir. I qrup xəstələrin qan serumunda sistatin C-nin qatılığı kontrolla müqayisədə 62,4% (1,391±0,091 mq/l; p<0,001); II qrupda 2,0 dəfə (1,692±0,169 mq/l; p<0,001) və III qrupda isə 3,1 dəfə (2,635±0,171 mq/l; p<0,001). Alınmış nəticələr göstərir ki, sistatin C-nin tədricən atması, böyrək funksiyalarının pozulmasının ən mühüm göstəricilərindən biridir.

L-FABP böyrəklərin distal kanalcıqlarının epitel hüceyrələrində sintez edilir. L-FABP yağ turşularının və digər lipofil maddələrin- koenzim A-nı, eyzonokoidlər və s. nəqlində iştirak edir. FABP yağ turşularını özlərinə birləşdirərək hüceyrə daxilində mitoxondri və proksisomlara nəqlini təmin edən qeyri-enzimatik zülaldır (Kamijo- Ikemon et al., 2013).

Alınmış nəticələrdən məlum olur ki, L-FABP-ın qatılığı praktiki sağlam şəxslərin qanında 0,351±0,023 nq/ml təşkil edir, onun minimal qatılığı 0,18 nq/ml, maksimal qatılığı isə 0,51 nq/ml olmuşdur. L-FABP-ın qatılığı I qrupda konrtola nisbətən 40,2% (0,493±0,027 nq/ml; p<0,001), diabet mənşəli qlomerulopatiya diaqnozlu ŞD xəstələrinin qan serumunda 2,8 dəfə (0,998±0,021 nq/ml; p<0,001), ŞD mənşəli XBÇ xəstələrində isə 6,1 dəfə (2,152±0,210 nq/ml; p<0,001) artır. Göründüyü kimi, ŞD xəstələrinin qan serumunda L-FABP-ın qatılığı böyrək zədələnmələrinin ağırlıq dərəcəsindən asılı olaraq statistik əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlir.

Korrelyasion analizin nəticələrinə əsasən tədqiqata daxil edilən xəstələrdə sistatin C-nin səviyyəsi kreatinin qatılığı (ρ=0,57, p=0,01), sistatin

C-nin qatılığı ilə sidik cövhərinin səviyyəsi arasında (ρ=0,56, p<0,01) müsbət korrelyasiya müşahidə edilir.

L-FABP ilə kreatinın (ρ=0,723; p<0,001), sidik cövhəri (ρ=0,574; p<0,001) və sistatin C (ρ=0,380; p<0,001) arasında korrelyasion asılılığın aşkar edilməsi bu göstəricinin böyrəklərin funksional fəaliyyətinin qiymətləndirilməsində böyük əhəmiyyət daşıdğını sübut edir.

Beləliklə, ŞD zamanı böyrək patologiyalarının erkən aşkarlanmasında və klinik ağırlıq dərəcəsinin müəyyən edilməsində L-FABP-ın təyini mühüm diaqnostik meyar hesab edilir və tətbiq edilən müalicə üsullarının terapevtik dozalarının düzgün təyinində böyük praktik əhəmiyyət kəsb edə bilər.

ƏDƏBİYYAT

Əfəndiyev A.M., Əzizova G.İ., Dadaşova A.R., Haciyev A.K., Quliyeva S.R. (2013) Sistatin C-nin laboratoriyada tətbiqi. *Azərbaycan Tibb Jurnalı*, **2:** 117-119.

Алексеев А.В., Гильманов А.Ж., Гатиятуллина Р.С. (2014) Современные биомаркеры острового повреждения почек. *Практическая медицина*, **3 (79):** 22-27.

Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. (1999) Патогенез ангиопатий при сахарном диабете. *Сахарный диабет*, **№1:** 2-6.

Вельков В.В. (2011) Цистатин С - индуктор скорости клубочковой фильтрации и маркер тяжести сердечно-сосудистых событий. *Лабораторная медицина*, **11:** 55-59.

Майдонник В.Г., Буренко А.Н. (2011) Информативность современных маркеров диабетической нефропатии у детей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*, **6(3):** 55-70.

Conti M., Moutereau S., Zater M., Lallali K., Durrbach A., Manivet P., Eschwège P., Loric S. (2006) Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin. Chem. Lab. Med.*, **44(3):** 288-291.

Kamijo-Ikemon A., Ichikawa D., Matsui K. et. al. (2013) Urinary L-type fatty acid binding protein (L-FABP) as a new urinary biomarker promulgated in the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. *Rinsho Byori*, **61(96):** 635-640.

Оценка диагностического значения FABP при раннем выявлении диабетической гломерулоропатии

Н.Ф. Латифова, А.М. Эфендиев

Кафедра биологической химии Азербайджанского Медицинского Университета
\

Целью настоящей работы является сравнительное изучение диагностической роли L-FABP у больных с диабетическим гломерулопатией (ДГ). В зависимости от тяжести почечных поражений выделены 3 группы: 28 больных СД 2-го типа без осложнения почек, 21 больной - в начальной стадии диабетической гломерулопатии (ДГ) и 24 больных СД 2-го типа - в терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН). У всех больных в сыворотке крови были определены уровни креатинина, мочевины и цистатина С и L-FABP. У больных с диабетическими гломерулопатиями и, находящихся в терминальной стадии ХПН, выявлено достоверное увеличение креатинина, мочевины, цистатина С и L-FABP по сравнению с контрольными значениями в зависимости от тяжести течения заболевания. Также выявлена положительная корреляция между содержанием креатинина и L-FABP. Таким образом, определение L-FABP может быть использовано для ранней диагностики и скрининга ДГ.

Ключевые слова: *Диабет, гломерулопатия, креатинин, мочевина, цистатин С, белок связывающие жирные кислоты (L-FABP)*

Assessment of the diagnostic significance of FABP in the early detection of diabetic glomerulopathy

N.F. Latifova, A.M. Efendiev

Azerbaijan Medical University, Department of Biological chemistry

The aim of this study was to compare the diagnostic role of L-FABP in patients with diabetic glomerulopathy (DG). Depending on the severity of the kidney lesions, 3 groups were identified: 28 patients with type 2 diabetes without complications of the kidneys, 21 patients in the initial stage of DG and 24 patients with type 2 diabetes in the terminal stage of chronic renal failure (CRF). The levels of creatinine, urea, cystatin C and L-FABP were determined in blood serum of all patients. Depending on the severity of the disease, in patients with diabetic glomerulopathy and in the terminal stage of CRF, significant increases in creatinine, urea, cystatin C and L-FABP were found in comparison with the control values. There was also a positive correlation between amounts of creatinine and L-FABP. Thus, the definition of L-FABP can be used for early diagnosis and screening of DG.

Keywords: *Diabetes, glomerulopathy, creatinine, urea, cystatin C and fatty acid binding protein (L-FABP)*